



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

O potencial efeito da oxitocina no tratamento da ansiedade social – uma revisão da literatura científica

Maria Catarina Neves Cativo



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

O potencial efeito da oxitocina no tratamento da ansiedade social – uma revisão da literatura científica

Maria Catarina Neves Cativo

Orientado por:

Doutor Diogo Guerreiro

Março2017

Resumo

A perturbação de ansiedade social (PAS) caracteriza-se por medo intenso e persistente em situações sociais onde o indivíduo possa ser avaliado negativamente ou observado por outros, o que interfere significativamente no seu funcionamento e pode levar a comportamentos de evitamento. Na PAS existem várias alterações funcionais a nível neuronal que podem estar na sua origem, envolvendo a amígdala, o córtex pré-frontal e a ínsula, que são elementos centrais da *salience network*. O objetivo deste artigo é avaliar o potencial efeito da oxitocina no tratamento da PAS, dada a relação evolucionária deste neuropeptídeo com os comportamentos sociais e assim fomentar o desenvolvimento de futuras investigações para encontrar uma terapêutica eficaz e direcionada para a etiologia da PAS, proporcionando melhorias na qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave: “oxitocina” “perturbação de ansiedade social” “amígdala” “salience network”

O trabalho exprime a opinião do autor e não da FMUL.

Abstract

Social Anxiety Disorder (SAD) is defined by persistent intense fear during situations in which the person may be exposed to scrutiny by others. This fear interferes significantly with the person's functioning, leading to avoidance. There are several neuronal functional glitches that may explain the pathophysiology of SAD, affecting the amygdala, prefrontal cortex and insula, all of which are central elements of the salience network. The goal of this paper is to assess the role of oxytocin as a treatment for SAD, due to its evolutionary bond with social behavior, thus enhancing the development of novel investigations to find an efficient and etiology-driven treatment for SAD and improve patient quality of life.

Keywords: “oxytocin” “social anxiety disorder” “amygdala” “salience network”

This paper expresses the author's opinion, not FMUL's.

Índice

Introdução	3
Metodologia	5
Resultados	
a) Substratos neurológicos para a ansiedade e a <i>Salience Network</i>	5
b) Alterações neurológicas funcionais na perturbação de ansiedade social	7
c) A oxitocina no contexto das relações sociais, do medo e da ansiedade	8
d) Circuitos neuronais para o mecanismo ansiolítico da oxitocina	9
e) Níveis de oxitocina na perturbação de ansiedade social	10
f) Ação da oxitocina na modulação dos circuitos neurológicos da PAS	10
Discussão	13
Conclusão	16
Agradecimentos	16
Bibliografia	17

Introdução

A perturbação de ansiedade social (PAS), ou fobia social, é uma perturbação caracterizada por medo ou ansiedade intensos em situações sociais, nas quais existe a possibilidade do indivíduo ser avaliado negativamente ou observado por outros, evitando este com frequência essas mesmas situações. O medo ou ansiedade interferem significativamente no funcionamento normal do indivíduo, seja a nível ocupacional, académico ou social. (1)

Na população portuguesa a PAS é a 4^a entidade mais frequente no *ranking* de perturbações da ansiedade, com uma prevalência de 3.1%. (2)

O grau ou tipo de ansiedade pode variar consoante a ocasião precipitante, desde ansiedade antecipatória até crises de ansiedade, agudas e severas. (1)

Indivíduos com PAS têm dificuldade em desviar a sua atenção de sinais sociais interpretados como ameaçadores, como por exemplo palavras ou expressões faciais, e têm tendência a evitar contacto visual como mecanismo para reduzir a ansiedade (3).

É geralmente aceite que os olhos representam um dos pontos focais na comunicação interpessoal, como sendo uma fonte para a detecção de interesse, ameaça e emoção nos outros. (4)

De entre as inúmeras situações causadoras de ansiedade na PAS incluem-se situações que requeiram falar em público ou fazer exposições orais para grupos de pessoas. A este propósito verificou-se, em situação experimental, que a administração de oxitocina em indivíduos saudáveis levou a uma redução significativa da ansiedade antecipatória nestas situações. (5)

A oxitocina é um neuropeptídeo produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo, cujos receptores estão distribuídos em áreas do cérebro associadas a comportamentos relacionados com a socialização e a ansiedade, sendo a amígdala uma das áreas mais estudadas atualmente. (6)

Evidências convergentes de modelos animais e humanos apontam para a amígdala como um alvo importante para os efeitos da oxitocina, o que é consistente com o seu conhecido

papel nas respostas em processos como a memória social, a percepção de emoções e a empatia; e é também consistente com a conhecida alta densidade de receptores para a oxitocina concentrados nesta região. (7)

Em diversos estudos neuroimagiológicos foi observada uma hiperreatividade da amígdala em indivíduos com PAS, durante atividades como falar em público, em resposta a comentários negativos e em resposta a esquematizações de faces neutras ou que expressam emoções como raiva e desdém, tendo como modelo de comparação indivíduos saudáveis. (8)

Além da hiperreatividade da amígdala, os indivíduos com PAS têm também, segundo estudos neuroimagiológicos, uma hiperactivação do córtex pré-frontal (CPF), especialmente nas áreas do córtex pré-frontal medial (CPFM) e córtex cingulado anterior (CCA). (18) Estudos demonstram também uma disrupção na conectividade entre a amígdala e a ínsula e a amígdala e o CCA. (9)

Atualmente está em investigação o possível efeito da oxitocina como potenciador de variáveis

envolvidas no comportamento social. As evidências atuais sugerem que determinadas situações ou diferenças individuais podem ter um papel na determinação de qual será o efeito que a oxitocina terá neste campo. (10)

Será então legítimo colocar a hipótese de que a oxitocina tenha talvez um papel na génese e na terapêutica de uma doença como a PAS, na qual os mecanismos de cognição social estão afetados.

No presente trabalho ir-se-á tentar responder à questão-problema “terá a oxitocina uma aplicação no tratamento da PAS?”. Para tal, ir-se-á tentar perceber o papel da oxitocina endógena na modulação da atividade da amígdala, do CPF e da ínsula na PAS e avaliar o potencial ansiolítico da oxitocina ou dos agonistas dos receptores da oxitocina exógenos no tratamento de pacientes com ansiedade social.

O tratamento da ansiedade social é bastante inespecífico e envolve geralmente terapia cognitiva-comportamental (ou outras formas de psicoterapia) em combinação com farmacoterapias originalmente direccionadas para a depressão ou para a perturbação de ansiedade

generalizada. (6)

O tratamento de síndromes ansiosas normalmente atinge apenas uma remissão parcial ou tem uma alta percentagem de recaídas, o que realça a necessidade de se procurarem opções terapêuticas mais específicas. (6)

Neste sentido a oxitocina será então um bom candidato a investigação como um tratamento altamente específico para a ansiedade social.

Metodologia

Para realizar esta revisão foi feita uma pesquisa nas bases de dados do *PubMed* e do *ScienceDirect*. As palavras-chave utilizadas durante a pesquisa foram “oxytocin”, “social” e “anxiety”. A pesquisa resultou em 334 artigos até ao final de Agosto de 2016. Foram também considerados como válidos outros artigos que integravam a bibliografia dos anteriores e alguns livros.

A fase seguinte foi a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Os principais critérios de inclusão foram: 1) estudos com evidências neuroimagiológica para os efeitos da administração de oxitocina; 2) artigos

de revisão sobre a PAS e as suas características; 3) artigos de revisão sobre os mecanismos de ação da oxitocina 4) estudos em que o grupo controlo não possui qualquer doença psiquiátrica diagnosticada; 6) artigos publicados a partir de 2006 inclusivé. Os critérios de exclusão foram os seguintes: 1) conclusões directamente baseadas em estudos de modelos animais; 2) artigos publicados antes de 2006; 3) artigos de abordagem genética.

Da aplicação dos critérios resultaram um total de 24 artigos, nos quais se baseia esta revisão.

Resultados

a) Substratos neurológicos para a ansiedade e a *Salience Network*

Para compreender o papel da oxitocina no medo e na ansiedade há que perceber primeiro quais são as estruturas neuronais envolvidas.

Pensa-se que, em conjunto com a ínsula, a **amígdala** regista e inicia a primeira-resposta a uma variedade de estímulos que induzem o medo e que esta será um local chave de uma rede chamada *salience network* (SN) (11).

A SN em conjuntos com as áreas

cerebrais com as quais estabelece conexões, contribui para uma variedade de funções, incluindo a comunicação, comportamento social, e *selfawareness* (consciência do próprio) através da integração de informação sensorial, emocional e cognitiva. A SN inclui também o **córtex cingulado anterior (CCA)**, **córtex estriado ventral (VStr)** e **área ventral tegmental (VTA)**. (12)

multissensoriais convergentes, incluindo os sistemas auditivos e visuais. Além disso também é sensível a sinais internos associados a processos autonómicos como a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a condutância da pele. (12)

A **amígdala**, em conjunto com a **VStr** e **VTA**, são regiões subcorticais que permitem o acesso a sinais afetivos e motivacionais e aferências viscerais

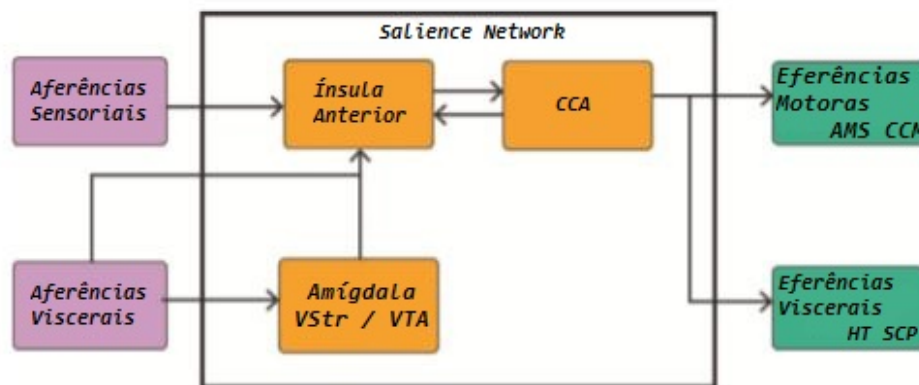


Figura 1 - Esquematização da *salience network* e suas aferências e eferências. Legenda: AMS - área motora suplementar, CCA - córtex cingulado anterior, CCM - córtex cingulado medial, HT - hipotálamo, SCP - substância cinzenta periaquedutal, VStr - córtex estriado ventral, VTA - área ventral tegmental. Adaptado de (12)

Como esquematizado na **figura 1** os dois nódulos principais desta rede serão a **amígdala** e a **ínsula**, esta última principalmente na sua **porção anterior (IA)**, que servirão funções diferentes devido aos seus diferentes *inputs* e *outputs*. (12)

A **IA** recebe estímulos

que refletem a sua importância biológica. (12) Além disso, a **amígdala** funciona também como estrutura primária de *output* para a expressão de respostas do medo via conexões com o tronco cerebral e o hipotálamo. (11)

Deste modo a integração da informação na **IA** e na **amígdala** vai ter

um papel na atribuição de importância a estímulos e na predição de estados interoceptivos.

O CPF, nas porções do **CCA** e **CPFM**, está envolvido na seleção das respostas e modulação da reatividade autonómica. (12)

Em suma, a *salience network* situa-se na interface dos sistemas cognitivos, homeostáticos, motivacionais e afetivos do cérebro humano e tem um papel crucial na identificação dos estímulos biológicos e cognitivos internos e externos de modo a guiar o comportamento de forma adaptativa.

É perceptível então que uma alteração na função ou conectividade entre estas várias estruturas possa estar na origem de processos psicopatológicos que se manifestam em patologias como a PAS.

b) Alterações neurológicas funcionais na ansiedade social

Foi demonstrado em diversos estudos neuroimagiológicos que indivíduos com PAS possuem uma hiperreatividade da amígdala.

Em estudos realizados por *Phan et al.* e *Labuschagne et al.* foram estudadas as alterações funcionais, em indivíduos com PAS, em resposta ao visionamento de faces que transmitem emoções por ressonância magnética funcional (RMF). A ativação da amígdala em resposta a faces ameaçadoras ou que transmitam feedback negativo (raiva, repulsa e medo) foi superior em indivíduos com PAS em comparação com os controlos; e a extensão da ativação amigdalina teve uma correlação positiva com a gravidade dos sintomas da PAS. (13) (16)

Além da hiperreatividade da amígdala, foi também demonstrado em estudos utilizando RMF que indivíduos com PAS demonstram uma hiperreatividade da ínsula (15); uma hiperreatividade do CPF (CCA e CPM), este apenas em resposta a faces tristes não ameaçadoras (15) e uma conectividade anormal entre amígdala-CPM, amígdala-CCA e amígdala-ínsula. (15).

Em suma conclui-se que na PAS existe uma alteração marcada na SN descrita anteriormente com uma **hiperactivação da amígdala, ínsula,**

CCA e CPFM, bem como uma **anormalidade na conexão entre estas estruturas**, o que irá condicionar os sintomas típicos da ansiedade social em resposta a estímulos que para indivíduos sem PAS não seriam considerados como negativos ou ameaçadores.

c) A oxitocina no contexto das relações sociais, do medo e da ansiedade

A oxitocina é um neuropéptido constituído por 9 aminoácidos que é produzido nos núcleos paraventricular e supraóptico do hipotálamo, e projetada para regiões hipofisárias posteriores límbicas, com destaque para a amígdala pois sabe-se que existe uma alta densidade de receptores para a oxitocina concentrados nesta estrutura. (17)

A oxitocina foi inicialmente reconhecida como tendo um papel crucial em mecanismos de recompensa cerebrais relacionados com o nascimento e a amamentação, sendo que se veio a descobrir posteriormente o seu papel no comportamento sexual. (11)

No início da vida, a oxitocina está então envolvida no estabelecimento de laços sociais entre a

criança e os progenitores, como a vinculação. Apesar de para a criança em desenvolvimento a vinculação com os progenitores ser uma necessidade de sobrevivência, fora destes laços e pelo resto da vida, os outros seres da mesma espécie são um sinal social mais ambíguo, uma fonte potencial de recompensa e prazer mas também de competição, stress e perigo. (11)

Deste modo, a oxitocina em diferentes contextos, pode ter implicações muito diferentes na sobrevivência, bem como diferentes implicações no que toca ao medo e à ansiedade.

Põe-se a hipótese de os sintomas e perturbações da ansiedade terem origem em mecanismos de defesa dos mamíferos altamente conservados ao longo do tempo. Muitos destes mecanismos, como por exemplo o contacto visual, vocalizações e expressões faciais; estão também relacionados com a oxitocina. (11)

O efeito da oxitocina no comportamento social tem vindo a ser testado em várias espécies: por exemplo a administração de oxitocina aumentou o número de interações sociais em ratos,

ratos-da-pradaria e esquilos-da-Mongólia (17).

Portanto, a longa história evolucionária das interações sociais o medo, a ansiedade e a sua relação com neuropeptídeos como a oxitocina sugere fortemente o potencial desta como um agente ansiolítico numa patologia como a PAS.

d) Circuitos neuronais para o mecanismo ansiolítico da oxitocina

Ainda que o mecanismo ansiolítico exato da ação da oxitocina seja parcialmente desconhecido, pensa-se que esta exerça um **efeito inibitório na amígdala através da ativação de interneurónios GABAérgicos** existentes nesta. (15)

Na amígdala a informação sensorial progride por duas vias: ou diretamente para a amígdala central ou então da amígdala lateral (LA) para a amígdala basal (BA) e posteriormente para a amígdala central, separada em subdivisão latero-capsular (CEI) e medial (CEm), que por sua vez desencadeia as respostas fisiológicas associadas ao medo – **figura 2A**.

Estudos imagiológicos ilustram a distribuição dos neurónios GABAérgicos na amígdala, localizando-se maioritariamente células intercaladas mediais (mITCs) e laterais (IITCs) e também na CEI – **figura 2B**.

As IITCs e as mITCs exercem um efeito inibitório na BLA e na CEA respectivamente.

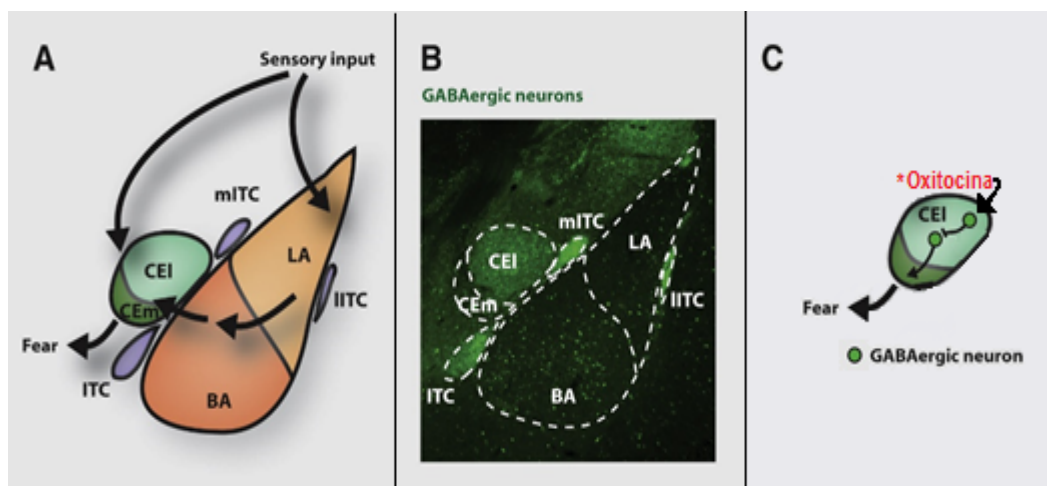


Figura 2 - Esquematisação da progressão da informação no complexo amigdalino (A), ilustração da distribuição dos neurónios GABAérgicos na amígdala (B) e esquematização da ação da oxitocina sobre o mesmo (C). Adaptado de (18).

Por sua vez as projeções neuronais da CEm estão sob controlo inibitório originado na CEI.

Foi demonstrado que a oxitocina irá excitar uma subpopulação de neurónios GABAérgicos na CEI que se projetam para a CEm. Quando excitados estes neurónios exercem uma ação inibitória sobre os neurónios pós-sinápticos da CEm, que desencadeiam os potenciais de ação para as respostas do medo na presença de estímulos sensoriais, exercendo assim o seu efeito ansiolítico – **figura 2C.** (18)

No entanto sabe-se que a oxitocina tem pouca especificidade espacial, havendo não só receptores para a mesma na amígdala mas também vários receptores espalhados por todo o cérebro. Os investigadores especularam então que a oxitocina não afecta apenas regiões específicas, mas também a conectividade funcional entre essas regiões. (15)

e) Níveis de oxitocina na Ansiedade Social

Foi colocada a hipótese de que indivíduos com perturbação de

ansiedade social (PAS) teriam níveis mais baixos de oxitocina no plasma que os controlos, refletindo assim uma potencial relação entre défices de oxitocina e défices no funcionamento social.

Os resultados no entanto foram contraditórios em relação à hipótese inicial. Foram encontrados níveis superiores em indivíduos com PAS, o que poderá ser talvez explicado como sendo como um aumento secundário na secreção de oxitocina numa tentativa de reduzir a ansiedade e facilitar o comportamento social, na presença de receptores para a oxitocina disfuncionais. (17)

f) Acção da OXT na modulação dos circuitos neurológicos da PAS

Durante a última década foram já realizados vários estudos utilizando ressonância magnética funcional (RMF), em estado de repouso ou então acoplada a uma tarefa de fazer correspondência entre imagens de faces humanas e estados emocionais (*emotional face matching task* ou EFMT), tarefa esta conhecida por ativar a amígdala, para avaliar os efeitos da

oxitocina na *salience network* especificamente em pacientes com PAS.

Labuschagne et al (2010), examinaram os efeitos da oxitocina na reatividade da amígdala perante faces ameaçadoras em pacientes com PAS versus controlos saudáveis. Este grupo de investigação colocou a hipótese de que se a oxitocina fosse capaz de neutralizar a hiperreatividade da amígdala talvez abrisse caminho para a descoberta de um mecanismo neural que facilitasse o processamento de estímulos e comportamentos sociais.

Estes concluíram que a administração de oxitocina intranasal não teve qualquer efeito nos controlos, mas atenuou a hiperreatividade da amígdala nos indivíduos com PAS, tanto que esta atenuação igualou o nível basal da reatividade amigdalina dos controlos saudáveis.

Esta hiperreatividade e a sua respectiva atenuação apenas ocorreu em resposta a faces ameaçadoras e não para faces alegres, o que novamente suporta a evidência de que a hiperreatividade amigdalina é apenas específica para estímulos sociais adversos. (20)

Salienta-se também um estudo realizado em 2010 por *Gamer et al*, que utilizando RMF com uma medição dos movimentos oculares perante faces com diferentes emoções, concluiu-se que a oxitocina aumentava a probabilidade da fixação do olhar na região dos olhos da face humana independentemente da emoção transmitida. Este padrão estava relacionado com um aumento da atividade dos núcleos basais da amígdala e um aumento da conectividade desta área aos colículos superiores do mesencéfalo que participam na orientação sensório-motora. Além disso, a oxitocina atenuou a resposta amigdalina para faces ameaçadoras, o que é concordante com o estudo prévio, mas também aumentou a resposta para faces felizes na região córtico-medial da amígdala. (21)

Novamente *Labuschagne et al*, em 2011, com base em conhecimentos prévios colocou uma nova hipótese de que haveria um aumento da atividade do córtex pré-frontal (CCA e CPFM), para faces tristes em indivíduos com PAS, e que a oxitocina iria normalizar este padrão de reatividade aberrante.

Concluiu-se que, em

comparação com os controlos, os doentes com PAS mostraram uma maior ativação do córtex pré-frontal para faces tristes, principalmente no CPFM bilateralmente e no CCA dorsal esquerdo sob tratamento com placebo. A administração de oxitocina intranasal atenuou a hiperreatividade destas estruturas, tanto que não foram observadas diferenças no nível de atividade em relação aos controlos após a administração da hormona. (16)

Tal como já havia sido discutido, em teoria a oxitocina não irá apenas influenciar regiões estáticas implicadas na salience network mas também as conexões funcionais entre estas estruturas.

Em 2013, *Stripada et al*, colocaram a hipótese de que a oxitocina iria aumentar a conectividade funcional entre a amígdala e regiões do CPFM. Realizaram então um estudo de RMF em indivíduos saudáveis em estado de repouso. Os resultados mostraram que a oxitocina é um promotor robusto e altamente seletivo da conectividade da amígdala com o CPFM e que tem um impacto negligenciável na conectividade com outras regiões cerebrais. (7)

Na sequência da descoberta anterior, a equipa de *Dodhia et al* (2014), colocou a hipótese de que a oxitocina iria normalizar ou reverter o padrão de conectividade amígdala com o CPF que se encontra alterado na PAS.

Este padrão foi então avaliado em indivíduos com PAS em estado de repouso comparativamente aos controlos. Os resultados mostraram que a conectividade da amígdala com determinadas regiões do CPF (o CPFM como demonstrado por *Stripada et al* mas também o CCA), se encontra reduzida em indivíduos com PAS, o que é consistente com estudos prévios, e que a administração de oxitocina intranasal reverteu esta redução. (15)

Dada a evidência em estudos em repouso, *Gorka et al* (2015) realizaram um estudo com o objectivo de examinar os efeitos da oxitocina nas conexões funcionais da amígdala durante o processamento de faces ameaçadoras em indivíduos com PAS. Os resultados indicaram que os indivíduos com PAS tinham uma conectividade funcional reduzida entre a amígdala e a ínsula bilateralmente e entre a amígdala e o CCA. Este padrão de conectividade alterada deixou de ser observado após a

administração de oxitocina intranasal, sendo que os indivíduos com PAS passaram a apresentar uma maior conectividade funcional do que os controlos. (22)

Discussão

Nos estudos revistos conclui-se que em indivíduos com PAS existem várias alterações funcionais em estruturas cerebrais envolvidas na *salience network*, nomeadamente, uma hiperreatividade da amígdala (11)(14), da ínsula (14) e do córtex pré-frontal (nas suas porções medial e córtex cingulado anterior) (16), bem como uma diminuição da conectividade funcional entre estas estruturas (15).

Sendo estas áreas elementos centrais para o funcionamento da *salience network*, através da sua contribuição para a atribuição de importância (amígdala e ínsula) e selecção de respostas (córtex pré-frontal) face a estímulos internos e externos (12), podemos perceber que a alteração destas estruturas justifica em parte que indivíduos com PAS possam ter mecanismos de resposta desadaptativos face a estímulos internos

(como alterações autonómicas inerentes à ansiedade antecipatória) e externos (como expressões faciais ou comentários alheios), aos quais atribuem uma importância desproporcionada que irá, posteriormente, desencadear os sintomas ansiosos.

Retrospectivamente, dada a relação da oxitocina, no que toca à história evolucionária do ser humano, com o estabelecimento de relações sociais (11), abre-se nesta área uma janela para a potencial aplicação desta hormona hipotalâmica no tratamento da PAS, na qual a própria interacção social é o desencadeante da sintomatologia.

Em termos de mecanismo de acção provou-se que a oxitocina atua exercendo um efeito inibitório na amígdala através da ativação de interneurónios inibitórios GABAérgicos (16), no entanto, tendo em conta que os receptores para a oxitocina existem, não só na amígdala, mas também espalhados por outras estruturas envolvidas na *salience network*, pode-se inferir que esta possa não só exercer o seu efeito inibitório na amígdala mas também afetar a conectividade funcional entre as várias estruturas da

rede, potenciando a possível aplicabilidade da mesma na PAS, sendo necessária mais investigação neste segundo ponto para se perceber o mecanismo neuronal exacto que poderia estar envolvido.

Compilando os vários estudos realizados na última década utilizando ressonância magnética funcional, percebe-se que a administração de oxitocina intranasal em indivíduos com PAS perante estímulos considerados como ameaçadores reverteu em grande parte as alterações funcionais descritas anteriormente. Verificou-se uma atenuação da hiperreatividade da amígdala (20), uma atenuação da hiperreatividade do córtex pré-frontal (16) e um aumento da conectividade entre a amígdala e o córtex pré-frontal (7)(15) e entre a amígdala e a ínsula (22).

Assim, é estabelecido um possível mecanismo pelo qual a oxitocina poderá atuar no tratamento da PAS. No entanto é ainda necessária uma imensidão de estudos para que se possa efectivamente aplicar esta hormona na clínica.

Em termos críticos há que ter em consideração vários aspectos que

estão em falta nestes estudos. Deste modo, estes serão discutidos de seguida e também serão propostas uma série de questões que poderão ser os próximos passos para a investigação nesta área.

Em primeiro lugar, o tamanho das amostras foi reduzido, o que poderá pôr em causa a aplicabilidade dos resultados.

Em segundo lugar, os estudos revistos apenas utilizaram a administração de oxitocina por via intra-nasal em dose única para avaliar a resposta a nível neuroimagiológico. Sabe-se que a via intranasal é a mais apropriada para os tratamentos com oxitocina, pois assim é possível fazer um *bypass* à barreira hemato-encefálica, sendo esta absorvida directamente via vasculatura intranasal para o SNC. (24)

No entanto, estão ainda em falta estudos que avaliem quais os efeitos da administração de oxitocina a nível clínico nos pacientes com PAS, ou seja, se esta efectivamente terá efeito na redução da sintomatologia ansiosa destes doentes e não apenas a nível da reversão das alterações funcionais a nível imagiológico.

Além de avaliar o efeito

propriamente dito na sintomatologia, há também, talvez ainda com mais importância, que avaliar quais os efeitos a nível da administração crónica da oxitocina, pois os estudos revistos apenas retratam a sua administração a nível agudo. Qual será a janela terapêutica? Qual será a dose e o *timing* ideal para a administração tendo em conta a semi-vida da hormona? Poderão ocorrer fenómenos de dessensibilização dos receptores com a administração a longo prazo? Existem biomarcadores que permitam avaliar a resposta terapêutica à oxitocina? Todas estas são questões que ainda têm muito por onde ser investigadas.

Em terceiro lugar, é necessário ter também em consideração diferenças individuais nos níveis endógenos e na resposta à oxitocina exógena.

Há que salientar o conhecido papel da oxitocina na função reprodutiva e a diferente resposta à mesma nos indivíduos do sexo masculino versus indivíduos do sexo feminino. Sabe-se que a estrutura histológica dos receptores da oxitocina difere entre homens e mulheres, sendo que foram frequentemente encontradas vieses a nível sexual nas respostas

comportamentais à oxitocina em modelos animais. Está também descrito que o estrogénio vai ter um papel estimulador na produção de oxitocina endógena e no aumento da concentração de receptores de oxitocina. (24)

No que toca a diferenças individuais, há que ter também em consideração que os níveis endógenos de oxitocina têm uma variação circadiana, sendo a sua secreção mais elevada no período diurno. A sua produção está também aumentada em diversas situações como na gravidez, amamentação e ciclo menstrual (mulheres) e em contexto de *parenting* e em algumas situações de stress. (24)

Existem estudos relacionados com polimorfismos genéticos ao nível da codificação dos receptores da oxitocina que poderão influenciar a resposta individual à terapêutica, mas que não foram incluídos nesta revisão no sentido de afunilar a pesquisa, no entanto há que salientar a sua importância para os avanços futuros nesta área.

Todas estas serão variáveis adicionais que poderão ter influência na resposta individual à oxitocina e será necessário a tê-las em conta na

definição das doses terapêuticas.

Outra questão a considerar serão os possíveis efeitos secundários das terapias com oxitocina a longo prazo, pois sabe-se, por exemplo, que a oxitocina possui alguma afinidade cruzada com os receptores da vasopressina o que pode resultar em algum grau de efeito natriurético e diurético. (24)

Por fim, podemos também questionar se a oxitocina será uma boa opção terapêutica como monoterapia ou se funcionará melhor como co-adjuvante às terapêuticas já existentes.

Conclusão

Dada a prevalência considerável da PAS, bem como o grau de incapacidade funcional que esta causa nos indivíduos afectados e a relativa

ineficácia das terapêuticas actuais, no que toca à remissão apenas parcial da sintomatologia e à elevada taxa de recidivas, é de extrema importância a investigação de novos tratamentos direccionados a esta perturbação.

Esta revisão da literatura científica referente ao potencial efeito da oxitocina no tratamento da PAS permite concluir que existe um substrato neurológico sobre o qual a oxitocina atua efetivamente para reverter as alterações neurológicas funcionais da amígdala, córtex pré-frontal e ínsula que poderão estar na origem dos mecanismos fisiopatológicos da PAS e abre caminho para futuras investigações nesta área para encontrar uma terapêutica eficaz e direccionada à etiologia da PAS, proporcionando melhorias na qualidade de vida dos doentes.

Agradecimentos:

- Ao Dr. Diogo Guerreiro por me ter orientado no desenvolvimento deste trabalho.
- À Clínica Universitária de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL) por ter aprovado a sua realização.

Bibliografia

- (1) Social Anxiety Disorder. In: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5*, American Psychiatric Association, 5th edition, 2014.
- (2) Almeida J. Miguel Caldas, Xavier Miguel et al. (2013) *Estudo Epidemiológico Nacional de Saúde Mental, World Mental Health Surveys Initiative*, Faculdade de Ciências Médicas.
- (3) Labuschagne I et al (2010) *Oxytocin Attenuates Amygdala Reactivity to Fear in Generalized Social Anxiety Disorder*. *Neuropsychopharmacology* 35(12): 2403-13.
- (4) Guastella AJ, Mitchell PB, Dadds MR (2008) *Oxytocin Increases Gaze to the Eye Region of Human Faces*. *Biol Psychiatry* 63(1): 3-5.
- (5) de Oliveira DC et al (2012) *Anxiolytic-like effect of oxytocin in the simulated public speaking test*. *J Psychopharmacol.* 26(4): 497-504.
- (6) Neumann ID, Slattery DA (2016) *Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach*. *Biol Psychiatry* 79(3): 213-21.
- (7) Sripada CS et al (2013) *Oxytocin enhances resting-state connectivity between amygdala and medial frontal cortex*. *Int J Neuropsychopharmacol* 16(2):255-60.
- (8) Shin LM, Liberzon I (2010) *The Neurocircuitry of Fear, Stress, and Anxiety Disorders*. *Neuropsychopharmacology* 35(1): 169-91.
- (9) Prater KE et al (2013) *Aberrant Amygdala-Frontal Cortex Connectivity During Perception of Fearful Faces and At Rest in Generalized Social Anxiety Disorder*. *Depress Anxiety* 30(3): 234-41.
- (10) Bartz JA, Zaki J, Bolger N, Ochsner KN (2011) *Social effects of oxytocin in humans: Context and person matter*. *Trends in Cognitive Science* 15(7): 301-9.
- (11) MacDonald K, Feifel D (2014) *Oxytocin's role in anxiety: A critical appraisal*. *Brain Res* 1580: 22-56.
- (12) Menon V (2015) *Salience Network*. In: Arthur W. Toga, editor. *Brain Mapping: An*

Encyclopedic Reference, vol. 2, pp. 597-611.

(13) Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME (2006) *Association between Amygdala Hyperactivity to Harsh Faces and Severity of Social Anxiety in Generalized Social Phobia*. *Biol Psychiatry* 59(5): 424-9.

(14) Klumpp H, Angstadt M, Phan KL (2012) *Insula Reactivity and Connectivity to Anterior Cingulate Cortex When Processing Threat in Generalized Social Anxiety Disorder*. *Biol Psychol* 89(1): 273-6.

(15) Dodhia S et al (2014) *Modulation of Resting-State Amygdala-Frontal Functional Connectivity by Oxytocin in Generalized Social Anxiety Disorder*. *Neuropsychopharmacology* 39(9): 2061-9.

(16) Labuschagne I et al (2011) *Medial frontal hyperactivity to sad faces in generalized social anxiety disorder and modulation by oxytocin*. *Int J Neuropsychopharmacol* 14:1-14.

(17) Hoge EA et al (2008) *Oxytocin Levels in Social Anxiety Disorder*. *CNS Neurosci Ther* 14(3): 165-70.

(18) Ehrlich I et al (2009). *Amygdala inhibitory circuits and the control of fear memory*. *Neuron* 62: 757–771.

(19) Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME (2006) *Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia*. *Biol Psychiatry* 59(5): 424-9.

(20) Labuschagne I et al (2010) *Oxytocin attenuates amygdala reactivity to fear in generalized social anxiety disorder*. *Neuropsychopharmacology* 35(12): 2403-13.

(21) Gamer M, Zurowski B, Büchel C (2010) *Different amygdala subregions mediate valence-related and attentional effects of oxytocin in humans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(20): 9400-5.

(22) Gorka SM (2015) *Oxytocin modulation of amygdala functional connectivity to fearful faces in generalized social anxiety disorder*. *Neuropsychopharmacology* 40(2):

278-86.

(23) Figueira M. Luísa, Sampaio Daniel, Afonso Pedro. Perturbações de Ansiedade: Fobias. In: *Manual de Psiquiatria Clínica*, Edições Lidel, 2014.

(24) Macdonald K, Feifel D (2013) *Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders*. *Frontiers in Neuroscience* 7: 35.